

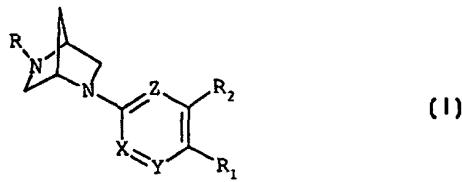


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07D 487/08, A61K 31/44, 31/501 // (C07D 487/08, 209:00, 209:00)		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/34284
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02974		(43) Date de publication internationale: 15 juin 2000 (15.06.00)	
(22) Date de dépôt international: 1er décembre 1999 (01.12.99)			
(30) Données relatives à la priorité: 98/15325 4 décembre 1998 (04.12.98) FR			
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIGO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(72) Inventeurs; et			
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LOCHHEAD, Alistair [GB/FR]; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton (FR). JEGHAM, Samir [TN/FR]; 201, chemin de la Draille, F-34980 Montferrier sur Lez (FR). NEDELEC, Alain [FR/FR]; 97, rue Victor-Hugo, F-92700 Colombes (FR). JEUNESSE, Jean [FR/FR]; 14, avenue Jules Valles, F-94500 Champigny sur Marne (FR). GALLI, Frédéric [FR/FR]; 6, avenue de Rueil, F-92420 Vauresson (FR). EVEN, Luc [FR/FR]; 77, rue Lecourbe, F-75015 Paris (FR).		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(74) Mandataire: LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).			

(54) Title: 2,5-DIAZABICYCLO[2.2.1]HEPTANE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THERAPEUTIC USES

(54) Titre: DERIVES DE 2,5-DIAZABICYCLO[2.2.1]HEPTANE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract

The invention concerns compounds of general formula (I) wherein one of the symbols X, Y and Z represents a nitrogen atom, another represents a group of formula C-R₃ and the third represents a nitrogen atom or a group of formula C-R₄; R₃ and R₄ represent each a hydrogen or a halogen atom or a trifluoromethyl, cyano, hydroxy, alkyl or alkoxy group; R₁ and R₂ represent each a hydrogen or a halogen atom or a trifluoromethyl, cyano, hydroxy, alkyl, alkoxy or phenyl group optionally substituted or R represents a hydrogen atom or an alkyl group. The invention is applicable in therapy.

(57) Abrégé

Composés de formule générale (I); l'un des symboles X, Y et Z représente un atome d'azote, un autre représente un groupe de formule C-R₃ et le troisième représente un atome d'azote ou un groupe de formule C-R₄, R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, alkyle ou alcoxy, R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, alkyle, alcoxy, ou phényle éventuellement substitué et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle. Application en thérapeutique.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

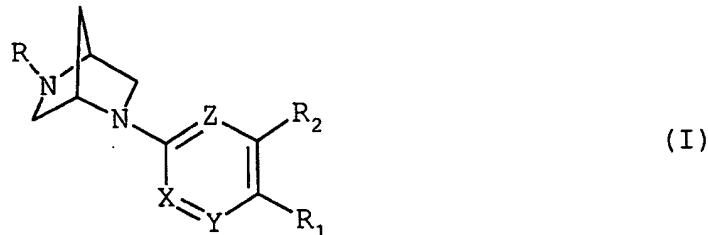
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Dérivés de 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de la présente invention répondent à la
5 formule générale (I)

10



dans laquelle

15 l'un des symboles X, Y et Z représente un atome d'azote, un autre représente un groupe de formule C-R₃ et le troisième représente un atome d'azote ou un groupe de formule C-R₄, R₃ et R₄ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle

20 ou (C₁-C₆)alcoxy,

25 R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)-alcoxy, ou phényle éventuellement substitué par un ou deux atomes d'halogènes, par un ou deux groupes trifluorométhyle, par un groupe cyano, par un groupe nitro, par un groupe hydroxy, par un groupe (C₁-C₆)alkyle, par un ou deux groupes (C₁-C₆)alcoxy, par un groupe méthylènedioxy, par un groupe acétyle, par un groupe trifluorométhoxy ou par un

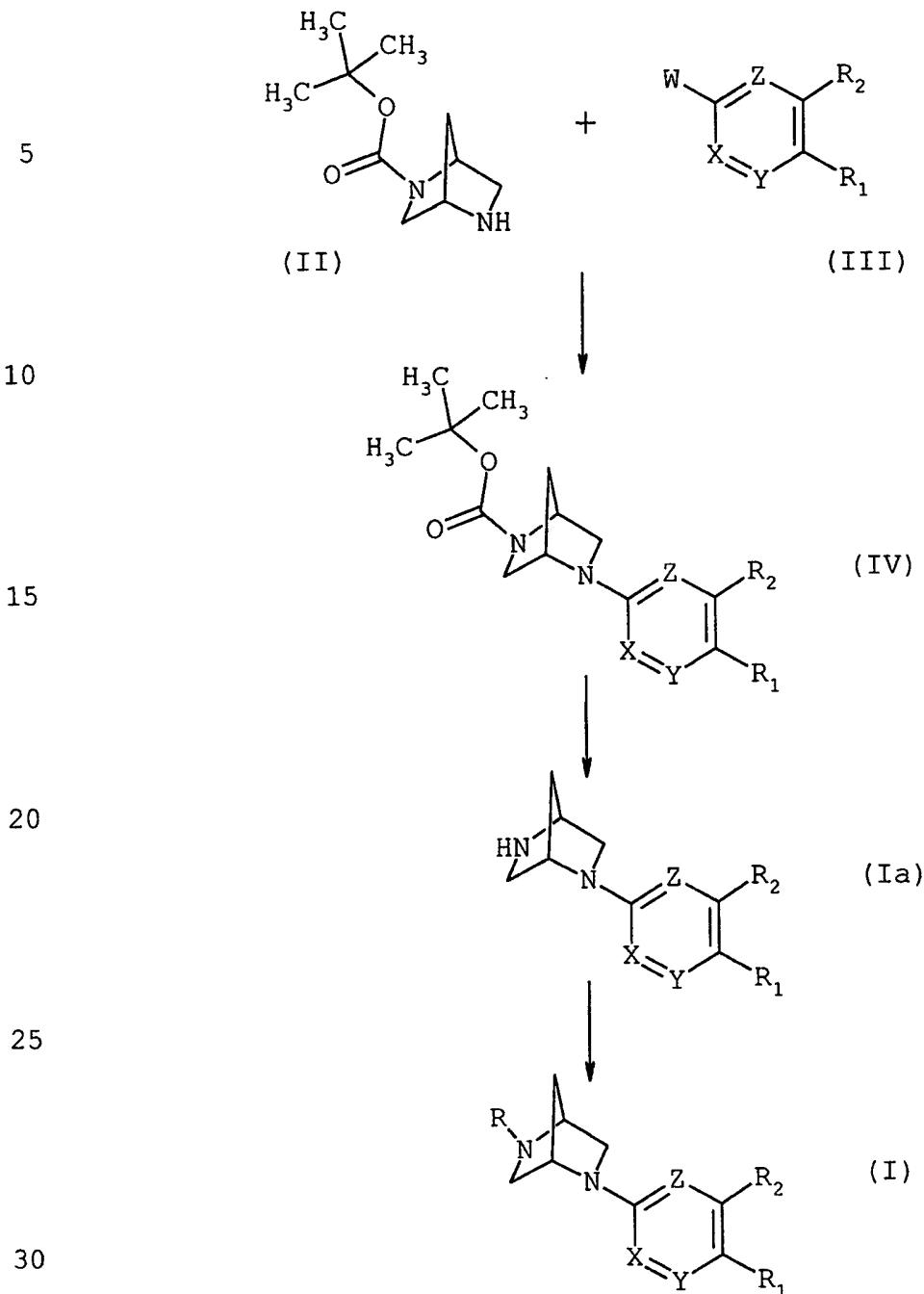
30 groupe méthylthio,

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle,

étant toutefois exclus les composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un groupe de formule CH, Y et Z représentent chacun un atome d'azote, et R₁ ou R₂ ne représente pas un groupe phényle éventuellement substitué.

Les composés ainsi exclus sont décrits dans le brevet US-5.478.939 comme agonistes muscariniques.

Schéma



Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. Ils peuvent aussi 35 exister sous forme d'isomères (S,S) ou (R,R).

Les composés préférés sont ceux dans la formule desquels l'hétérocycle contenant X, Y et Z est un groupe pyridin-3-yle ou pyridazin-3-yle.

Conformément à l'invention, et selon le schéma qui précède, on peut préparer les composés de formule générale (I) en faisant réagir le 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle de formule (II), avec un composé 5 hétérocyclique de formule générale (III), dans laquelle X, Y, Z, R₁ et R₂ sont tels que définis ci-dessus et W représente un atome d'halogène.

On peut ainsi effectuer un couplage de Buchwald (*J. Org. Chem.* (1997) 62 6066-6068) en présence d'un catalyseur au 10 palladium tel que l'acétate de palladium, le tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0), etc, d'un ligand de complexation tel que la triphénylphosphine, la tributylphosphine ou le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle, et d'une 15 base, par exemple organique telle que le t-butoxyde de sodium, ou minérale telle que le carbonate de césium.

Lorsque X ou Z représente un atome d'azote on peut également effectuer un réaction de substitution nucléophile classique en présence d'une base forte telle que le carbo- 20 nate de césium ou la triéthylamine.

On obtient un composé de formule générale (IV) dont on peut, si on le désire, modifier les substituants R₁ ou R₂ ; par exemple, lorsque R₁ ou R₂ représente un atome 25 d'halogène, on peut lui substituer un groupe alkyle ou phényle par une réaction de Suzuki, au moyen d'acide alkylboronique ou phénylboronique, en présence de tétrakis(triphénylphosphino)palladium.

30 On déprotège ensuite le composé de formule générale (IV) de manière connue, par exemple au moyen d'acide trifluoroacétique ou chlorhydrique, pour obtenir un composé de formule générale (Ia), laquelle correspond à la formule générale (I) lorsque R représente un atome d'hydrogène.

35 On peut ensuite, si on le désire, effectuer une alkylation de ce composé, soit par une amination réductrice (formaldéhyde et cyanoborohydrure de sodium), soit par une réaction de Eschweiler-Clarke (formaldéhyde et acide

formique).

Le (1*S*)-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle de formule (II) est décrit dans *J. Org. Chem.* (1988) 53 1580-1582 et le (1*R*)-diazabicyclo[2.2.1]-heptane-2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle de formule (II) est décrit dans la demande de brevet EP-400661.

Les composés de formule générale (III) sont disponibles 10 dans le commerce ou sont accessibles par des méthodes décrites dans la littérature.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les 15 structures des composés obtenus.

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau 1 donné plus loin.

20 Dans les noms des composés, le tiret "—" fait partie du mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

25 Exemple 1 (Composé N°2).

Chlorhydrate de (1*S*)-2-(6-chloropyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane (2:1).

1.1. (1*S*)-2-(6-chloropyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle et (1*S*)-2-(5-bromopyridin-2-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]-heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

30 Dans un ballon tricol de 500 ml on introduit 4,96 g (25 mmoles) de (1*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, 5,0 g (26 mmoles) de 5-bromo-2-chloropyridine et 11,4 g (35 mmoles) de carbonate de césum en suspension dans 150 ml de tétrahydrofurane, on fait barboter un courant d'azote pendant 15 min, on ajoute 224 mg (1,0 mmole) d'acétate de palladium(II) et 623 mg

(1,0 mmole) de 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle et on chauffe le mélange au reflux pendant 22 h.

On le filtre, on évapore le solvant et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant

5 avec un mélange 40/60 d'acétate d'éthyle et d'heptane.

On obtient 1,63 g de (1S)-2-(5-bromopyridin-2-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle,

Point de fusion : 181-182°C, $[\alpha]_D^{20} = -229,4^\circ$ (c=1, CH_2Cl_2),

10 et 3,65 g de (1S)-2-(6-chloropyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle,

Point de fusion : 189°C, $[\alpha]_D^{20} = -224,5^\circ$ (c=1, CH_2Cl_2).

1.2. Chlorhydrate de (1S)-2-(6-chloropyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane (2:1).

Dans un ballon tricol de 500 ml on dissout 3,0 g (9,71 mmoles) de (1S)-2-(6-chloropyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 250 ml d'acétate d'éthyle et on fait barboter un courant

20 d'acide chlorhydrique gazeux pendant 30 min.

On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec 25 ml d'acétate d'éthyle, on recueille le solide par filtration et on le recristallise dans 25 ml d'éthanol.

25 On obtient 2,39 g de dichlorhydrate.

Point de fusion : 290-300°C, $[\alpha]_D^{20} = -105,6^\circ$, (c=0,5, H_2O).

Exemple 2 (Composé N°4)

(E)-But-2-ènedioate de (1S)-2-(6-chloropyridin-3-yl)-5-

30 méthyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane (2:1).

Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit 0,55 g (2,65 mmoles) de (1S)-2-(6-chloropyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane en solution dans 20 ml d'éthanol, on

35 refroidit la solution à 0°C, on ajoute lentement 0,43 ml (5,31 mmoles) d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 37%, puis, par petites portions, 0,334 g (5,31 mmoles) de cyanoborohydrure de sodium, tout en maintenant la température proche de 0°C, et on maintient l'agitation pendant

30 min.

On dilue le mélange avec de l'eau, on l'extract avec du chloroforme, on évapore la phase organique sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur 5 colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, méthanol et ammoniaque.

On obtient 0,290 g de composé sous forme de base.

On en dissout 0,258 g dans 20 ml d'éthanol, on traite la 10 solution avec 0,134 g d'acide fumarique, on évapore le solvant sous pression réduite et on collecte le solide par filtration.

On isole finalement 0,292 g de fumarate.

Point de fusion : 143,6°C, $[\alpha]_D^{20} = -94,5^\circ$ (c=0,5, H₂O).

15 Exemple 3 (Composé N°6).

Chlorhydrate de (1S)-2-(6-chloropyridazin-3-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane (2:1).

3.1. (1S)-2-(6-chloropyridazin-3-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

20 Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit 0,397 g (2,0 mmoles) de (1S)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, 0,328 g (2,2 mmoles) de 3,6-dichloropyridazine et 1,3 g (4 mmoles) de carbonate de 25 césium dans 30 ml de toluène, et on chauffe le mélange au reflux pendant 48 h.

On le filtre, on évapore le solvant sous pression réduite, et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 80/20 d'acétate 30 d'éthyle et d'heptane.

On obtient 0,3 g de composé.

Point de fusion : 198°C.

3.2. Chlorhydrate de (1S)-2-(6-chloropyridazin-3-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane (2:1).

35 Dans un ballon tricol de 50 ml on introduit 0,25 g (0,933 mmole) de (1S)-2-(6-chloropyridazin-3-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle et 20 ml d'acétate d'éthyle, on fait barboter de l'acide chlorhy-

drique gazeux pendant 10 min, et on maintient l'agitation pendant 30 min.

On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu dans 5 ml d'acétate d'éthyle, on collecte le solide 5 par filtration, on le rince à l'acétate d'éthyle et on le sèche.

On obtient 0,155 g de chlorhydrate.

Point de fusion : 260-270°C, $[\alpha]_D^{20} = -99,5^\circ$ (c=0,5, H₂O).

10 Exemple 4 (Composé N°7).

(1S)-2-(6-Phénylpyridazin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane.

4.1. (1S)-2-(6-Phénylpyridazin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.
15 Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit 1,0 g (5,0 mmoles) de (1S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, 1,14 g (6,0 mmoles) de 3-chloro-6-phénylpyridazine et 0,84 ml (6,0 mmoles) de triéthylamine dans 45 ml de toluène et on chauffe au reflux pendant 20 72 h.

On dilue le milieu réactionnel à l'eau, on sépare la phase organique et on évapore le solvant sous pression réduite.

On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice 25 en éluant avec un mélange 90/10 de dichlorométhane et d'acétone. On obtient ainsi 0,96g de produit que l'on triture dans de l'éther diisopropylique pour isoler 0,92 g de produit pur après séchage.

Point de fusion : 208-209°C.

30

4.2. (1S)-2-(6-Phénylpyridazin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane.

Dans un ballon tricol de 100 ml on charge 0,9 g (2,55 mmoles) de (1S)-2-(6-phénylpyridazin-3-yl)-2,5-diazabi-35 cyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle et 25 ml d'acétate d'éthyle, on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux pendant 10 min et on maintient l'agitation pendant 30 min.

On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le

résidu dans une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium et on extrait au chloroforme. On évapore la phase chloroformique et on triture le résidu obtenu dans de l'éther diisopropylique pour obtenir 0,59 g de produit pur.

5 Point de fusion : 162-163°C, $[\alpha]_D^{20} = -187,8^\circ$ (c=0,5 CHCl₃).

Exemple 5 (Composé N°8).

(1S)-2-(6-Phénylpyridazin-3-yl)-5-méthyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane.

10

Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit 0,439 g (1,74 mmole) de (1S)-2-(6-phénylpyridazin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane en solution dans 15 ml d'éthanol et 0,21 ml (3,48 mmoles) d'acide acétique. On ajoute 0,284 ml (3,48 mmoles) d'une solution de formaldéhyde aqueux, puis, par fractions, 0,218 g (3,48 mmoles) de cyanoborhydrure de sodium tout en maintenant la température autour de 5°C, et on maintient l'agitation pendant 1 h.

15

On dilue le milieu réactionnel avec de l'eau, on ajoute de la solution aqueuse d'hydroxyde de potassium et on extrait au chloroforme. On évapore la phase organique sous pression réduite et on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de 97/3/0,3 de chloroforme, méthanol et ammoniaque.

20

On obtient ainsi 0,430 g de produit que l'on triture dans de l'éther diisopropylique à chaud pour isoler, après séchage, 0,392 g de composé.

Point de fusion : 112,6-113°C, $[\alpha]_D^{20} = -165,3^\circ$ (c=0,5, CHCl₃)

30 Exemple 6 (Composé N°9).

(1S)-2-(5-Phénylpyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane.

6.1. (1S)-2-(5-Bromopyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]_

35 heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

Dans un ballon tricol de 250 ml on introduit 1,98 g (10 mmoles) de (1S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, 7,1 g (30 mmoles) de 3,5-dibromopyridine et 4,56 g (14 mmoles) de carbonate de

9 césium en suspension dans 100 ml de tétrahydrofurane, on fait barboter un courant d'azote pendant 15 min, on ajoute 90 mg (0,4 mmole) de diacétate de palladium et 249 mg (0,4 mmole) de 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binapthyle et on chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant 22 h. On filtre le milieu réactionnel et on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 40/60 d'acétate d'éthyle et d'heptane.

10 On obtient ainsi 2,99 g de (1S)-2-(5-bromopyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle. Point de fusion : 149°C, $[\alpha]_D^{20} = -196,5^\circ$ ($c=0,5, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

15 6.2. (1S)-2-(5-Phénylpyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle. Dans un ballon tricol de 25 ml on introduit, sous argon, 8 ml de benzène, 147 mg (0,127 mmole) de tétrakis(tri-phénylphosphino)palladium et 1,5 g (4,23 mmoles) de (1S)-2-(5-bromopyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, on ajoute 4 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2 M, 0,568 g (4,66 mmoles) d'acide phénylboronique et 0,2 ml d'éthanol et on chauffe à reflux pendant 3h.

20 On décante le milieu réactionnel et on chromatographie la phase organique sur gel de silice en éluant avec un mélange 75/25 puis 90/10 d'acétate d'éthyle et d'heptane. On obtient 1,55 g de composé que l'on triture dans de l'éther diisopropylique à chaud pour isoler 1,36 g de produit. Point de fusion : 163,5-164°C, $[\alpha]_D^{20} = -194,9^\circ$ ($c=0,5, \text{CH}_2\text{Cl}_2$)

30 6.3. (1S)-2-(5-Phénylpyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane. Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit 1,30 g (3,7 mmoles) de (1S)-2-(5-phénylpyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dissous dans 40 ml d'acétate d'éthyle, on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux pendant 30 min, puis on évapore le

solvant.

On alcalinise le milieu réactionnel à l'ammoniaque et on extrait au chloroforme. On évapore le solvant et on triture le résidu dans de l'éther diéthylique.

5 On obtient ainsi 0,438 g de composé pur.

Point de fusion : 116-117°C, $[\alpha]_D^{20} = -134,9$ ($c=0,5, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

Exemple 7 (Composé N°15).

(1S)-2-(6-Phénylpyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]_
10 heptane.

7.1. 3-Bromo-6-phénylpyridine.

Dans un ballon tricol de 250 ml on introduit 10 g (42,2 mmoles) de 2,5-dibromopyridine, 5,2 g (42,2 mmoles) d'acide 15 phénylboronique et 30 ml de benzène, on ajoute 1,5 g (1,3 mmole) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium, 30 ml de benzène et 30 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2M et 1,4 ml d'éthanol et on chauffe le mélange à reflux pendant 17 h.

20 On refroidit le milieu réactionnel, on le filtre, on décante la phase organique, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 70/30 d'heptane et de dichlorométhane.

25 On obtient 8,6 g de produit brut que l'on recristallise dans 7 ml d'éthanol. On obtient ainsi 5,6 g de produit pur sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 69-72°C.

30 7.2. (1S)-2-(6-Phénylpyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit, sous azote, 40 ml de tétrahydrofurane, 1,59 g (8,0 mmoles) de (1S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate de 1,1-diméthyl_

35 éthyle, 2,25 g (9,6 mmoles) de 3-bromo-6-phénylpyridine, 3,65 g (11,2 mmoles) de carbonate de césum, 72 mg de bisacétate de palladium, et 0,20 g (0,32 mmole) de 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle et on chauffe le mélange à reflux pendant 18h.

On le filtre, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 40/60 d'acétate d'éthyle et d'heptane pour obtenir 2,9 g de produit brut que l'on 5 triture dans de l'éther diisopropylique.

On obtient ainsi 2,4 g de produit pur.

Point de fusion : 147,5°C, $[\alpha]_D^{20} = -251,3$ ($c=0,5, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

7.3. (1*S*)-2-(6-Phénylpyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo_10 [2.2.1]heptane.

Dans un ballon tricol de 250 ml on introduit 2,3 g (6,8 mmoles) de (1*S*)-2-(6-phénylpyridin-3-yl)-2,5-diazabi_15 cyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle en solution dans 100 ml d'acétate d'éthyle et on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux pendant 30 min.

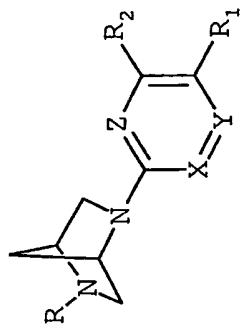
On évapore le solvant sous pression réduite et on triture le résidu dans de l'éther. On alcalinise le résidu par l'addition d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et on extrait au chloroforme. On évapore le solvant sous 20 pression réduite pour obtenir 1,7 g de solide que l'on triture dans de l'éther diisopropylique. On obtient ainsi 1,52 g de produit sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 121,5-122°C, $[\alpha]_D^{20} = -178,7^\circ$ ($c=0,5, \text{CH}_2\text{Cl}_2$)

25 Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de l'invention. Dans la colonne "Sel", "—" désigne un composé à l'état de base, HBr désigne un bromhydrate, "HCl" désigne un 30 chlorhydrate, "Hbr" désigne un bromhydrate", "fum" désigne un fumarate, ou (E)-But-2-ènedioate, "ox" désigne un oxalate, ou éthanedioate et "TFA" désigne un trifluoroacétate.

* Dans la dernière colonne, les pouvoirs rotatoires des composés sous forme de sels sont donnés pour ($c=0,5, \text{H}_2\text{O}$), 35 les pouvoirs rotatoires des composés 3, 7, 8, 9, et 11 sont donnés pour ($c=0,5, \text{CHCl}_3$), les pouvoirs rotatoires des composés 15 et 16 sont donnés pour ($c=0,5, \text{CH}_2\text{Cl}_2$) et les pouvoirs rotatoires des composés 18 à 36 sont donnés pour ($c=0,5, \text{CH}_3\text{OH}$).

Tableau



N°	X	Y	Z	R	R ₁	R ₂	SeI	F (°C)	[α] _D ²⁰ (*)
1	CH	N	CH	H	H	H	HBr	2:1	268-270
2	CH	N	CH	H	Cl	H	HCl	2:1	290-300
3	CH	N	CH	CH ₃	H	H	-	-	-105,6°
4	CH	N	CH	CH ₃	Cl	H	fum	1:1	143,6
5	N	CH	CH	H	Br	H	HCl	2:1	215-220
6	N	N	CH	H	Cl	H	HCl	2:1	260-270
7	N	N	CH	H	C ₆ H ₅	H	-	162-163	-187,8
8	N	N	CH	CH ₃	C ₆ H ₅	H	-	112,6-113	-165,3
9	CH	N	CH	H	H	C ₆ H ₅	-	116-117	-134,9
10	N	CH	CH	H	C ₆ H ₅	H	HCl	2:1	192-205
11	N	CH	CH	CH ₃	C ₆ H ₅	H	-	45-50	-170,4
12	CH	N	CH	H	OCH ₃	H	HCl	2:1	188-190
13	CH	N	CH	H	Br	H	fum	1:1	199-202

N°	X	Y	Z	R	R ₁	R ₂	Se1	F (°C)	[α] _D ²⁰ (*)
14	CH	N	CH	H	H	Br	fum 1:1	225-230	-76,5
15	CH	N	CH	H	C ₆ H ₅	H	-	121,5-122	-178,7
16	CH	N	CH	CH ₃	C ₆ H ₅	H	-	86,5-87	-174,1
17	CH	N	CH	CH ₃	H	C ₆ H ₅	ox	2:1 191-192	-83,2
18	CH	N	CH	H	H	3, 4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	TFA	2:1 150-151	-68,5
19	CH	N	CH	H	H	3, 5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	TFA	2:1 176-177	-61,3
20	CH	N	CH	H	H	3-Cl-C ₆ H ₄	HBr	3:1 280	-70,5
21	CH	N	CH	H	H	2, 4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	TFA	2:1 128-129	-63,0
22	CH	N	CH	H	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	TFA	2:1 127-128	-69,0
23	CH	N	CH	H	H	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	TFA	2:1 189-190	-65,0
24	CH	N	CH	H	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	TFA	2:1 160-161	-71,5
25	CH	N	CH	H	H	3-Cl, 4-F-C ₆ H ₃	TFA	2:1 150	-67,7
26	CH	N	CH	H	H	4-F-C ₆ H ₄	HBr	2:1 >280	-76,2
27	CH	N	CH	H	H	3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	HBr	2:1 >280	-79,1
28	CH	N	CH	H	H	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	TFA	2:1 157	-70,8
29	CH	N	CH	H	H	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	TFA	2:1 134	-64,7
30	CH	N	CH	H	H	2-Cl-C ₆ H ₄	TFA	2:1 139-140	-68,9
31	CH	N	CH	H	H	2, 3-Cl ₂ -C ₆ H ₃	TFA	2:1 146-147	-66,5
32	CH	N	CH	H	H	3, 4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	TFA	2:1 140	-66,9
33	CH	N	CH	H	H	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	TFA	2:1 126	-70,2

N°	X	Y	Z	R	R ₁	R ₂	Sel	F (°C)	[α] _D ²⁰ (*)
34	CH	N	CH	H	H	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	HBr	2:1	235
35	CH	N	CH	H	H	4-CF ₃ O-C ₆ H ₄	TFA	2:1	165-166
36	CH	N	CH	H	H	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	TFA	2:1	113
37	CH	N	CH	CH ₃	4-F-C ₆ H ₄	H	HBr	2:1	-66,7
38	CH	N	CH	CH ₃	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	ox	2:1	-101,6
39	CH	N	CH	CH ₃	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	ox	2:1	-102,0
40	CH	N	CH	CH ₃	3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	H	HBr	2:1	-68,2
41	CH	N	CH	CH ₃	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	ox	2:1	-94,2
42	CH	N	CH	CH ₃	3, 4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	H	ox	2:1	-86,0
43	CH	N	CH	CH ₃	2, 4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	H	HBr	2:1	-82,2
44	CH	N	CH	CH ₃	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	ox	2:1	-86,0
45	CH	N	CH	CH ₃	3, 4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	H	HBr	2:1	-65,4
46	CH	N	CH	CH ₃	3-F-C ₆ H ₄	H	ox	2:1	-109,8
47	CH	N	CH	CH ₃	4-CH ₃ CH ₂ -C ₆ H ₄	H	ox	2:1	-93,5
48	CH	N	CH	CH ₃	4-F, 3-Cl-C ₆ H ₃	H	ox	2:1	-75,6
49	CH	N	CH	CH ₃	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	-	huile	-87,6
50	CH	N	CH	CH ₃	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	-	huile	-69,4
51	CH	N	CH	CH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	-	huile	-35,6

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais qui ont mis en évidence leurs propriétés thérapeutiques.

Ainsi ils ont été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis
5 des récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité $\alpha_4\beta_2$ selon les méthodes décrites par Anderson et Arneric, *Eur. J. Pharmacol.* (1994) **253** 261, et par Hall et coll., *Brain Res.* (1993) **600** 127.

On décapite des rats mâles Sprague Dawley de 150 à 200 g et
10 on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise dans 15 volumes d'une solution de sucre à 0,32 M à 4°C puis on le centrifuge à 1000 g pendant 10 min. On élimine le culot, et on centrifuge le surnageant à 20000 g pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on
15 l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 g pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 g pendant 20 min, on récupère le culot, on le remet en
20 suspension dans 15 ml d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 g avant de le conserver à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 3 volumes de tampon. On fait
25 incuber 150 µl de cette suspension membranaire à 4°C pendant 120 min en présence de 100 µl de [³H]cytisine 1 nM dans un volume final de 500 µl de tampon, en présence ou en absence de composé à tester. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/B™ préalablement
30 traités avec de la polyéthylèneimine, on rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de (-)-nicotine à 10 µM ; la liaison non spécifique
35 représente 75 à 85% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H]cytisine, puis on calcule la CI_{50} , concen-

tration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique. Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,001 et 0,25 μM .

- 5 Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité $\alpha 7$, selon les méthodes décrites par Marks et Collins, *J.Pharmacol.Exp.Ther.* (1982) **22** 554 et Marks et al., *Mol. Pharmacol.* (1986) **30** 427.
- 10 On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4°C, puis on le centrifuge à 1000 g pendant 10 min. On élimine le culot, et on
- 15 centrifuge le surnageant à 8000 g pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 g pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 g pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 g pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.
- 20 Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et
- 25 on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150 μl de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50 μl de
- 30 [^3H] α -bungarotoxine 1 nM dans un volume final de 250 μl de tampon HEPES 20 mM à 0,05% de polyéthylèneimine. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 heures avec de la polyéthylèneimine à 0,5%. On rince les filtres avec deux
- 35 fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de α -bungarotoxine à 1 μM final ; la liaison non spécifique

représente environ 60% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H] α -bungarotoxine, puis on calcule la CI₅₀,

5 concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

Les CI₅₀ des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,005 et 0,6 μ M.

10 Les composés de l'invention ont également été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques périphérique de type ganglionnaire selon la méthode décrite par Houghtling et al., *Mol. Pharmacol.* (1995) **48** 280-287. La capacité d'un composé à déplacer la [³H]-epibatidine des

15 membranes de glandes surrénales de boeuf mesure son affinité pour ce récepteur.

On décongèle des glandes surrénales de boeuf conservées à -80°C, et on les homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 20 volumes de tampon Tris-HCl 50 mM à pH 7,4 à 4°C,

20 puis on les centrifuge à 35000 g pendant 10 min. On élimine le surnageant et on remet le culot en suspension dans 30 volumes de tampon Tris-HCl 50 mM à 4°C et on réhomogénéise avant de recentrifuger à 35000 g pendant 10 min. On reprend le dernier culot dans 10 volumes de tampon Tris-HCl à 4°C.

25 On fait incuber 100 μ l de membrane soit 10 mg de tissu frais à 24°C pendant 3 h en présence de 50 μ l de [³H]-epibatidine 0,66 nM final dans un volume final de 250 μ l de tampon, en présence ou en absence de composé à tester. On arrête la réaction par dilution des échantillons

30 avec du tampon Tris-HCl 50 μ M pH 7,4 à 4°C puis on filtre sur de filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 heures avec de la polyéthylèneimine à 0,5%. On rince les filtres 2 fois par 5 ml de tampon et on mesure la radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie

35 liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de (-)nicotine 2 mM final ; la liaison non spécifique représente 30 à 40% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on

détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H]-epibatidine, puis on calcule la CI₅₀, concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

5 Les CI₅₀ des composés de l'invention se situent entre 0,1 et 20 µM.

Les résultats des essais qui précèdent montrent que certains composés de l'invention sont des ligands sélectifs 10 pour les sous-unités α₄β₂, α, ou α₃ du récepteur nicotinique et que d'autres sont mixtes α₄β₂ et α₇, α₄β₂ et α₃, ou α, et α₃.

Enfin les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais 15 qui ont mis en évidence leurs propriétés analgésiques.

Ainsi ils ont été étudiés dans le modèle de la plaque chauffante, selon la méthode de Eddy et Leimbach, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1953) **107** 385-393 dans le but de rechercher et quantifier un éventuel effet analgésique.

20 Des souris de 20 à 30 g sont soumis à un stimulus thermique par contact des pattes avec une plaque maintenue à la température constante de 57,5°C par un bain-marie thermostaté. On mesure le temps de réaction à la douleur qui se manifeste par un lèchage de pattes ou un saut.

25 Ainsi, après le délai de prétraitement effectué par voie sous-cutanée ou orale (chaque lot étant constitué de huit animaux pour un même prétraitement), les souris sont déposées individuellement sur la plaque et le temps de réaction à la douleur est mesuré. L'animal est retiré de la 30 plaque immédiatement après la manifestation de la douleur. Le temps maximum d'exposition au stimulus est de 30 secondes.

On exprime pour chaque lot le temps moyen de réaction accompagné de l'erreur standard à la moyenne (e.s.m). Une 35 analyse de variance non paramétrique (Kruskal-Wallis), est effectuée sur l'ensemble du lot. Un test de Wilcoxon permet la comparaison de chaque lot traité au lot témoin. Les différences sont considérées comme statistiquement

significatives au seuil 5%.

Ce temps de réaction est significativement augmenté par les analgésiques principalement à effets centraux.

Les composés de l'invention montrent une activité dans ce 5 test aux doses comprises entre 0,3 et 30 mg/kg par voie intrapéritonéale ou orale.

Ces résultats suggèrent l'utilisation des composés dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un 10 dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central ou du système gastro-intestinal.

Au niveau du système nerveux central ces désordres 15 prennent les altérations cognitives, plus spécifiquement mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au syndrome 20 alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires (multi-infarct dementia, MID) et au déficit de l'attention/hyperactivité (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD).

Les composés de l'invention pourraient également être 25 utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.

Les composés de l'invention peuvent également constituer un 30 traitement curatif ou symptomatique des accidents et traumatismes crâniens ou médullaires, des accidents vasculaires cérébraux et des épisodes hypoxiques cérébraux, ainsi que des autres maladies neurodégénératives aiguës ou chroniques.

35 Ils peuvent être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques de panique, comportements compulsifs et obsessionnels.

Ils peuvent prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac,

à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaine, LSD, cannabis, benzodiazépines.

Enfin ils peuvent être utiles pour le traitement de la 5 douleur aiguë et neuropathique.

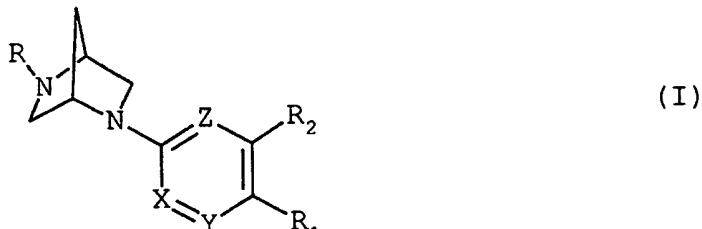
Au niveau du système gastro-intestinal les composés de l'invention pourraient être utiles dans le traitement de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du syndrome du 10 côlon irritable et de l'obésité.

A cet effet les composés de l'invention peuvent être présentés sous toutes formes de compositions appropriées à l'administration entérale, parentérale ou transdermique, 15 telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables telles que sirops ou ampoules, timbres transdermiques ("patch"), etc, associés à des excipients convenables, et dosés pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 20 mg/kg.

Revendications.

1. Composé répondant à la formule générale (I)

5



dans laquelle

10 l'un des symboles X, Y et Z représente un atome d'azote, un autre représente un groupe de formule C-R₃ et le troisième représente un atome d'azote ou un groupe de formule C-R₄,

15 R₃ et R₄ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C₁-C₆) alkyle ou (C₁-C₆) alcoxy,

20 R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C₁-C₆) alkyle, (C₁-C₆)-alcoxy, ou phényle éventuellement substitué par un ou deux atomes d'halogènes, par un ou deux groupes trifluorométhyle, par un groupe cyano, par un groupe nitro, par un groupe hydroxy, par un groupe (C₁-C₆) alkyle, par un ou deux groupes (C₁-C₆) alcoxy, par un groupe méthylènedioxy, par un groupe acétyle, par un groupe trifluorométhoxy ou par un groupe méthylthio,

25 R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆) alkyle, étant exclus les composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un groupe de formule CH, Y et Z représentent chacun un atome d'azote, et R₁ ou R₂ ne représente pas un groupe phényle éventuellement substitué, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

35 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hétérocycle contenant X, Y et Z est un groupe pyridin-3-yle.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hétérocycle contenant X, Y et Z est un groupe pyridazin-3-yle.

5 4. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon l'une des revendication 1 à 3.

5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une des revendications 1 à 3,
10 associé à un excipient.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Jpn. Application No

PCT/FR 99/02974

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D487/08 A61K31/44 A61K31/501 // (C07D487/08, 209:00, 209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL) 26 December 1995 (1995-12-26) cited in the application the whole document	1-5
A	EP 0 400 661 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 5 December 1990 (1990-12-05) cited in the application claims; examples 14-17	1-5

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

15 February 2000

Date of mailing of the International search report

24/02/2000

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/FR 99/02974

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5478939	A 26-12-1995	NONE		
EP 0400661	A 05-12-1990	US 4994460 A		19-02-1991
		CA 2017596 A		01-12-1990
		JP 3047172 A		28-02-1991

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De: 3e Internationale No
PCT/FR 99/02974

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D487/08 A61K31/44 A61K31/501 // (C07D487/08, 209:00, 209:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL) 26 décembre 1995 (1995-12-26) cité dans la demande le document en entier	1-5
A	EP 0 400 661 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 5 décembre 1990 (1990-12-05) cité dans la demande revendications; exemples 14-17	1-5



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tout autre moyen
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 février 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24/02/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5618 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De : de Internationale No

PCT/FR 99/02974

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 5478939 A	26-12-1995	AUCUN		
EP 0400661 A	05-12-1990	US 4994460 A		19-02-1991
		CA 2017596 A		01-12-1990
		JP 3047172 A		28-02-1991